

Smjernice u slučajevima kada je prikladno da nadležni organi sprovode inspekcije u prostorijama proizvođača, uvoznika i distributera aktivnih supstanci i proizvođača ili uvoznika pomoćnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali

1. Uvod

Pravni osnov za regulisanje lijekova za humanu i veterinarsku upotrebu utvrđen je Direktivom Unije 2001/83/EC i Regulativom 2019/6.

Direktiva 2001/83/EC je više puta mijenjana kako bi se omogućila inspekcija od strane nadležnih organa, pod određenim okolnostima, prostorija koje se koriste za proizvodnju, uvoz i distribuciju aktivnih supstanci. Regulativom 2019/6 je ažuriran regulatorni okvir za inspekciju. Nadležni organi država članica sada imaju ovlaštenje da vrše inspekcije u svim fazama proizvodnje, distribucije i upotrebe veterinarskih lijekova u cilju provjere usaglašenosti sa zakonskim zahtjevima.

Direktiva 2011/62/EU o falsifikovanim lijekovima za humanu upotrebu je imala veliki uticaj na Direktivu 2001/83/EC: uveden je veliki broj dodatnih zahtjeva u vezi sa aktivnim i pomoćnim supstancama, kako bi se spriječio ulazak falsifikovanih lijekova u legalni lanac snabdijevanja, zbog čega je bilo neophodno revidirati ovu smjernicu.

Članom 111(1b) Direktive 2001/83/EZ i članom 123(3) Regulative 2019/6 propisano je da nadležni organi država članica imaju uspostavljen sistem nadzora, uključujući inspekcije odgovarajuće dinamike zasnovane na riziku u prostorijama proizvođača, uvoznika ili distributera aktivnih supstanci, koji se nalaze na njihovoj teritoriji, i djelotvorno naknadno praćenje. Procedura iz kompilacije „Model za na riziku zasnovano planiranje inspekcija farmaceutskih proizvoda.

Proizvođači treba da budu osnova za razvoj i sprovođenje sopstvenog programa inspekcije.

2. Svrha

Svrha ove smjernice je da podstakne ujednačeni pristup u vezi sa procesom donošenja odluka o tome kada (dodatna) inspekcija kompanije koja proizvodi, uvozi ili distribuira aktivne supstance i proizvodi ili uvozi pomoćne supstance može biti prikladna. Ponovno pakovanje i označavanje aktivnih i pomoćnih supstanci se smatraju proizvodnim aktivnostima.

3. Opseg¹

Opseg ove smjernice obuhvata inspekcijske aktivnosti nadležnih organa država članica u odnosu na proizvođače i uvoznike aktivnih supstanci u pogledu njihove predviđene upotrebe (proizvodnja za humane i/ili veterinarske lijekove) i porijekla. Ova smjernica se odnosi na aktivne supstance proizvedene unutar i van Evropskog ekonomskog prostora (EEA). Što se tiče lijekova za humanu upotrebu, u djelokrug spadaju i aktivnosti koje obavljaju distributeri aktivnih supstanci, kao i aktivnosti proizvođača i uvoznika pomoćnih supstanci.

Kada postoji Sporazum o međusobnom priznavanju (MRA) ili Sporazum o procjeni usaglašenosti i prihvatanju industrijskih proizvoda (ACAA) koji pokriva GMP za aktivne supstance i kada je to u skladu sa uslovima sporazuma, inspekcije koje obavlja MRA partner organ će biti zamijenjene inspekcijama koje sprovode nadležni organi EEA.

¹ Imati na umu da gdje god se u tekstu pominje distribucija i uvoz aktivnih supstanci ili proizvodnja, distribucija i uvoz pomoćnih supstanci, to se primjenjuje samo na humane lijekove. Takođe, kada se tekst ove smjernice odnosi na "redovni nadzor proizvođača aktivnih supstanci, uvoznika i distributera od strane nadležnih organa u njihovoj državi članici", to se na sličan način primjenjuje samo na humane lijekove.

4. Princip

Nadležni organ mora biti u stanju da se uvjeri da je proizvodnja i distribucija lijekova obavljena u skladu sa principima dobre proizvođačke prakse i da su nosioci dozvole za proizvodnju koristili samo aktivne supstance kao polazne materijale koje su i same proizvedene i distribuirane u skladu sa dobrom proizvođačkom i distributivnom praksom aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali. Na osnovu formalizovane procjene rizika, nosilac dozvole za proizvodnju humanih lijekova mora dodatno da dokaže da su polazne supstance pogodne za upotrebu utvrđivanjem odgovarajuće dobre proizvodne prakse.

U okviru humanih lijekova, pored redovnog nadzora proizvođača, uvoznika i distributera aktivnih supstanci na svojoj teritoriji, nadležni organ može vršiti inspekcije kod proizvođača ili distributera aktivnih supstanci u trećim zemljama, kao i kod proizvođača ili uvoznika pomoćnih supstanci u svojoj državi članici i u trećim zemljama, kad god postoji osnova za sumnju na neusaglašenost.

Kada su u pitanju veterinarski lijekovi, nadležni organ može vršiti inspekcije kod proizvođača aktivnih supstanci u trećim zemljama, kao i u njihovoj državi članici kad god ima osnova za sumnju na neusaglašenost.

Član 46(f) Direktive 2001/83/EC i član 93(1)(j) Regulative 2019/6 obavezuju nosioca dozvole za proizvodnju da kao polazne materijale koristi samo aktivne supstance koje su proizvedene u skladu sa detaljnim smjernicama o dobroj proizvođačkoj praksi za aktivne supstance. Nosilac dozvole za proizvodnju humanih lijekova mora da obezbijedi da su pomoćne supstance pogodne za upotrebu lijekova tako što će utvrditi koja je odgovarajuća dobra proizvođačka praksa. To će učiniti na osnovu formalizovane procjene rizika u skladu sa primjenjivim smjernicama iz petog stava člana 47 Direktive 2001/83/EC.

Kada se podnese zahtjev za dozvolu za stavljanje u promet za humani lijek ili varijaciju da bi se promijenio ili dodao novi proizvođač aktivne supstance, od podnosioca zahtjeva se očekuje da uključi izjavu odgovorne osobe nosioca dozvole za proizvodnju da su date aktivne supstance proizvedene u skladu sa detaljnim smjernicama o dobroj proizvođačkoj praksi za aktivne supstance (član 8(3) (ha) Direktive 2001/83/EC).

Obavezno je za humane lijekove, a očekuje se za veterinarske lijekove da takva izjava nosioca dozvole za proizvodnju bude zasnovana tome da je izvršio, ili je neko izvršio u njegovo ime, provjeru proizvođača/distributera datih aktivnih supstanci. Ispitivanje, od strane inspektora, programa za sprovođenje redovnih revizija koje koriste nosioci dozvola, uključujući pregled izvještaja o reviziji, jedno je od primarnih sredstava pomoću kojih će nadležni organi utvrditi da li su nosioci dozvola za proizvodnju u skladu sa gore navedenim članovima.

Kada nadležni organ zaključi da nosilac dozvole za proizvodnju nije ispunio svoje obaveze prema članu 46(f) Direktive 2001/83/EC i/ili članu 93(1)(j) Regulative 2019/6, mogu se preduzeti regulatorne mjere protiv nosioca dozvole za proizvodnju i gdje je potrebno, odgovarajuće mjere u vezi sa proizvodima na tržištu.

5. Nadzorni organ

Nadzorni organ za proizvodna mjesta aktivnih supstanci koja se nalaze u EEA je organ zemlje u kojoj se proizvodno mjesto nalazi. Za proizvodna mjesta aktivnih supstanci koje se nalaze u zemljama van EEA, država članica koja je nadzorni organ za lijek takođe ima odgovornost za nadzor i inspekciju proizvođača aktivnih supstanci povezanih sa lijekom.

Države članice imaju odgovornost za verifikaciju GMP usaglašenosti proizvodnih mjesta aktivnih supstanci u sljedećim slučajevima:

Figure: 1. Proizvođači aktivnih supstanci koji se nalaze na njihovoj teritoriji

Figure: 1. Proizvođači aktivnih supstanci sa proizvodnim mjestom u trećoj zemlji, koji snabdijevaju proizvođače gotovih proizvoda koji se nalaze u datoj državi članici.

Figure: 2. Proizvođači aktivnih supstanci sa proizvodnim mjestom u trećoj zemlji, koji snabdijevaju proizvođače gotovih proizvoda koji se nalaze u istoj, ili nekoj drugoj trećoj zemlji, koji zatim isporučuju gotov proizvod (ili intermedijere gotovog proizvoda) uvozniku u datoj državi članici.

6. Primjeri pokretača inspekcije

Slijedi lista primjera kada može biti potrebna inspekcija prostorija proizvođača, uvoznika i distributera polaznih supstanci koje se koriste u proizvodnji humanog ili veterinarskog lijeka. Potrebno je imati na umu da se mnogi od sljedećih primjera ne primjenjuju za početne supstance (posebno ne za pomoćne supstance) koje se koriste u proizvodnji veterinarskih lijekova, jer Regulativa 2019/6 ne zahtijeva usvajanje smjernica o formalizovanoj procjeni rizika za utvrđivanje odgovarajuće dobre proizvođačke prakse za pomoćne supstance.

Zakon predviđa nenajavljene inspekcije, ali se ne očekuje da to postane praksa. Od država članica se očekuje da nenajavljene inspekcije sačuvaju za slučajeve kada je takva radnja odgovarajuća.

(Upućivanje na Direktivu 2001/83/EC / Regulativu 2019/6; ukoliko postoji samo jedno upućivanje, onda ono podrazumijeva Direktivu 2001/83/EC).

- Kada se sprovodi od strane države članice kao dio verifikacije podataka podnijetih kao dopuna zahtjevu za dozvolu za stavljanje u promet. Ovo se može primijeniti u vezi sa zahtjevima za dozvolu za stavljanje u promet u skladu sa nacionalnim ili međusobnim priznavanjem ili decentralizovanim postupcima i za zahtjeve za izmjene postojećih dozvola za stavljanje u promet (član 19(1)/član 28(1) Regulative 2019/6)
- Nadležni organ može izvršiti inspekciju tokom procesa registracije proizvođača, uvoznika i distributera aktivnih supstanci koji se nalaze na sopstvenoj teritoriji (član 52a (4) Direktive 2001/83/EC i član 95 (4) Regulative 2019/6).
- Inspekcije i njihovo efikasno praćenje treba da se sprovede uz odgovarajuću dinamiku na osnovu rizika u prostorijama proizvođača, uvoznika ili distributera aktivnih supstanci, koji se nalaze u EEP, od strane nadležnih organa svake države članice na sopstvenoj teritoriji. (Član 111(1b) Direktive 2001/83/EC i član 123(3) Regulative 2019/6).
- Kada postoje razlozi (npr. na osnovu prijema informacija od bilo kog nadležnog organa unutar ili izvan EEA, u određenim slučajevima od anonimnih izvora) za sumnju na neusaglašenost sa zakonskim zahtjevima propisanim u Direktivi 2001/83/EC i Regulativi 2019/6, inspekcije se mogu vršiti u prostorijama proizvođača aktivnih supstanci, distributera aktivnih supstanci kao i uvoznika aktivnih supstanci koji se nalaze u EEA i trećim zemljama (član 111(1b) Direktive 2001/83/EC i član 123 (3) Regulative 2019/6). Proizvođači pomoćnih supstanci unutar EEA i treće zemlje i uvoznici pomoćnih supstanci u EEA mogu biti podvrgnuti inspekciji iz istih razloga ako su ovi polazni materijali namijenjeni za upotrebu kod lijekova za humanu upotrebu.

Primjeri:

Figure: 1. Kada postoji neusaglašenost sa principima i smjernicama dobre proizvođačke prakse aktivnih supstanci. Ovo može uključivati pozivanje na zaštitnu klauzulu iz MRA kada nadležni organ smatra da je imperativ da se izvrši inspekcija proizvođača aktivne supstance koja se nalazi na teritoriji MRA partnera.

Figure: 1. Kada analiza uzorka polaznih supstanci sprovedena od strane nadležnog organa ili nekoga u njegovo ime ukazuje na značajnu neusaglašenost sa specifikacijom.

Figure: 1. Kada se mora pratiti prijava ozbiljne neželjene reakcije i/ili povlačenje lijeka u vezi sa kvalitetom aktivne supstance.

Figure: 2. Kada postoje sumnje u pogledu autentičnosti podataka koji se odnose na aktivnu supstancu. Ovo bi uključivalo podatke dostavljene kao dopuna zahtjeva za dozvolu za stavljanje u promet, podatke date u sertifikatima o analizi ili informacije o identitetu originalnog proizvođača aktivne supstance.

Figure: 3. Kada se tokom inspekcije proizvođača lijekova konstatuje da su se nanovo javljali problemi sa kvalitetom pojedinačnih serija aktivne supstance od određenog proizvođača aktivne supstance

Figure: 4. Kada se preporučuje u izvještaju o inspekciji kao posljedica zapažanja iz druge inspekcije ili nakon njih.

Figure: 5. Kada je farmakopejska specifikacija promijenjena iz značajnih bezbjednosnih razloga i postoji osnova za sumnju da je nije primijenio proizvođač aktivne supstance.

Figure: 6. Kada je nakon procjene rizika identifikovan izuzetan uticaj (npr. procedura iz Zbirke „Model za na riziku zasnovano planiranje inspekcije farmaceutskih proizvođača“)

Figure: 1. Kada - ne dovodeći u pitanje dodatne nacionalne zahtjeve (dozvola za proizvodnju)

- je aktivna supstanca biološka supstanca i proizvođač ne podliježe rutinskim ponovljenim inspekcijama. (Napomena: Kako karakterizacija i kvalitet većine bioloških supstanci u velikoj mjeri zavise od procesa proizvodnje, njihova proizvodnja se smatra sastavnim dijelom procesa proizvodnje farmaceutskog oblika i treba da bude predmet rutinske inspekcije lijekova).

Figure: 2. kada je bilo koji drugi visoki unutrašnji rizik (koji odražava složenost proizvodnog mjesta, njegovih procesa i proizvoda, kao i kritičnost proizvoda ili usluga koje pruža proizvodno mjesto, uključujući i iz perspektive snabdijevanja) ili visoki rizik usaglašenosti (koji odražava status usaglašenosti sa GMP-om proizvodnog mjesta neposredno nakon najnovije rutinske inspekcije na proizvodnom mjestu) identifikovan u vezi sa proizvodnjom, uvozom i distribucijom aktivnih supstanci ili proizvodnjom i uvozom pomoćnih supstanci.

- Kada ne postoji „pisana potvrda“ prema članu 46b(2b) Direktive 2001/83/EC za aktivnu supstancu koja je namijenjena za uvoz, niti je zemlja izvoznica na „bijeloj listi“ prema članu 111b i kada je potrebno da se obezbijedi dostupnost humanog lijeka koji je proizveden korišćenjem ove aktivne supstance (primjena izuzeća prema članu 46b(4) Direktive 2001/83/EC).

- Kada to zatraži druga država članica u kojoj organ koji to zahtijeva detaljno u pisanoj formi navodi zašto je inspekcija neophodna (član 111(1c) Direktive 2001/83/EC / član 123 (4) REgulative 2019/6)

- Kada to zatraži Evropska komisija koja detaljno u pisanoj formi navodi zašto je inspekcija neophodna (npr. nedostatak) (član 111(1c) Direktive 2001/83/EC/ član 123 (4) Regulative 2019/6)

- Kada to zatraži Evropska agencija za lijekove (EMA) u vezi sa procjenom proizvoda u centralizovanom sistemu ili u vezi sa pitanjima koja su joj upućena u skladu sa zakonodavstvom Unije (član 111(1c) Direktive 2001/83/EC / član 123 (4) Regulative 2019/6)
- Kada to zatraži Komisija ili EMA u ime Evropskog direktorata za kvalitet lijekova (EDQM) kako bi se provjerilo da li su podaci dostavljeni radi dobijanja sertifikata usaglašenosti u skladu sa monografijama Evropske farmakopeje (Ph. Eur .), ili kada EDQM sumnja da postoje razlozi za ukidanje ili povlačenje sertifikata o usaglašenosti (član 111 (1e) Direktive 2001/83/EC / član 125 Regulative 2019/6) (Res AP/CSP (07)1)
- Kada postoji neslaganje između država članica o zaključcima inspekcije (član 122(3) Direktive 2001/83/EC). U nedostatku posebne pravne osnove u Regulativi 2019/6 za veterinarske lijekove, nacionalni nadležni organi su se složili da poštuju principe istog arbitražnog postupka utvrđenog u članu 122 Direktive 2001/83/EC za humane lijekove.
- U slučaju različitih mišljenja kada Komisija zatraži od države članice koja prethodno nije bila dio procesa inspekcije da učestvuje u ponovnoj inspekciji u drugoj državi članici (član 122(3) Direktive 2001/83/EC / član 82 Regulative 2019/6).
- Kada to zatraži proizvođač polaznih supstanci (npr. aktivna supstanca ili pomoćna supstanca), sa lokacijom u njegovoj državi članici ili zemlji koja nije članica EEA i zemlji koja nije članica MRA zavisnoj od resursa i drugih prioriteta date države članice. Ne postoji garancija da će nacionalni nadležni organ ispuniti zahtjev za inspekciju. U slučaju da se proizvođač aktivne supstance nalazi u trećoj zemlji, lokacija najmanje jednog nosioca dozvole za proizvodnju kojeg snabdijeva proizvođač aktivne supstance je u državi članici nadležnog organa od kojeg se traži da izvrši inspekciju. Kada proizvođač aktivnih supstanci ili pomoćnih supstanci snabdijeva veći broj nosilaca dozvole za proizvodnju u dvije ili više država članica, izbor nadležnog organa koji će izvršiti inspekciju prepušten je tom proizvođaču aktivne supstance.